Basel, 1958

Aus der Universitäts-Frauenklinik Basel
(Direktor: Prof. Dr. Th. Koller)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. R. Wenner

Die postpartale Amenorrhoe

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Antoinette Socin

von Basel

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

Basel 1960

DRUCK: HALLWAG BERN

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. R. Wenner
Tag der Promotion:
11. 6. 1958

Erschienen in der Zeitschrift PRAXIS, Schweiz. Rundschau für Medizin, 31, 740, 1960

Die postpartale Amenorrhoe

Von *A. Socin*

Die postpartale Amenorrhoe nimmt in der Gruppe der sekundären Amenorrhoen insofern eine besondere Stellung ein, als der Beginn der Amenorrhoe genau datiert werden kann. Die rechtzeitige exakte Diagnosestellung verbessert die Erfolge der Therapie und damit die Prognose der Krankheitsfälle.

Die folgende Zusammenstellung der Pathogenese und der Symptomatologie der postpartalen Amenorrhoe stützt sich auf 7 am Basler Frauenspital beobachtete Fälle.

Uterus, Ovar, Hypophyse und Zwischenhirn sind Teile eines eng zusammengehörigen Systems. Sie sind durch eine Kette aufeinander fein abgestimmter Reaktionen verbunden, als deren sichtbares Ergebnis die Menstruation erscheint. Die Menstruation bleibt aus, wenn eines der genannten Organe versagt und somit der Ablauf der Funktionen gestört ist. Die Ursache einer Amenorrhoe kann demnach «uterogen», «ovariell», «hypophysär» oder «hypothalamisch» sein (62).

In den meisten Fällen ist die Amenorrhoe «organisch» bedingt. Daneben gibt es eine «funktionelle» Amenorrhoe. Wird die Kette der für den Menstruationszyklus notwendigen Reaktionen durch einen neurohormonalen Reiz gestört oder unterbrochen, so kommt es zur sog. «funktionellen» Amenorrhoe. Zum Teil kommen solche Reize aus der Umwelt und werden über die Grosshirnrinde zum Erfolgsorgan geleitet, zum Teil sind sie hormoneller Natur und nehmen von der Schilddrüse oder Nebennierenrinde ihren Ursprung.

Bei der «funktionellen» Amenorrhoe ist der endokrine Funktionskreis intakt. Das Endometrium ist funktionstüchtig. Die funktionelle Amenorrhoe wurde oft während des Krieges beobachtet und als Notstandsamenorrhoe bezeichnet (57). Eine psychische Behandlung derartiger Amenorrhoen hat fast stets

Erfolg, sofern nicht eine Hypoplasie der Genitalorgane oder eine latente endokrine Insuffizienz vorliegt.

Die exakte Diagnosestellung einer postpartalen Amenorrhoe und ihre Differenzierung von andern Amenorrhoeformen erfordert eine Reihe von Untersuchungen:

Bei der ersten Konsultation ist eine genaue «gynäkologische Anamnese» aufzunehmen, um eventuelle schon vor der Schwangerschaft bestehende Störungen zu erfassen. Von grossem Interesse ist der Verlauf der Geburt, die genaue Angabe des Blutverlustes und der Stilldauer. Bei der Untersuchung der Patientin achten wir auf den Gesamthabitus, auf den Ernährungszustand, auf die Entwicklung der Mammae und der sekundären Geschlechtsbehaarung. Die Beschaffenheit und der Pigmentgehalt der Haut sind ebenfalls von Wichtigkeit. Die weitern Untersuchungen erstrecken sich auf die Festlegung der Basaltemperaturkurve, die bimanuelle gynäkologische Untersuchung, einen Vaginalabstrich nach Papanicolaou, Hormonbestimmungen im 24-h-Urin, den Grundumsatz, die Sellaaufnahme, die NNR-Teste, die Strichcurettage und die Hysterosalpingographie. Nach dieser Einleitung gehe ich zur Besprechung der einzelnen Fälle über.

1. H.-R. B., 1920:

Menarche mit 13 Jahren, anschliessend regelmässige vierwöchentliche Zyklen. 1951 erfolgte bei der damals 31jährigen Patientin die erste Geburt. Das Kind musste wegen Stirnlage, vorzeitigen Blasensprungs, absinkender Herztöne und sekundärer Wehenschwäche durch eine Sectio caesarea zur Welt gebracht werden. Das Wochenbett der Patientin verlief etwas protrahiert, aber normal. Vier Wochen nach der Geburt trat die erste von den sich nun wieder regelmässig einstellenden Menses auf. 1952/53 war die Patientin erneut gravid. Die Schwangerschaft wurde durch eine Präeklampsie kompliziert. Die Geburt des Kindes erfolgte komplikationslos aus 1. Hinterhauptslage. Hingegen wurde die Plazenta wohl infolge der früheren Sectionarbe retiniert und musste manuell gelöst werden. Es kam zu einem erheblichen Blutverlust mit Abfall des Hämoglobinwertes auf 45 %. Die Patientin befand sich in den folgenden Wochen in einem reduzierten Allgemeinzustand und litt an einer tiefen Beinvenenthrombose, einer Stomatitis aphthosa und einer marantischen Parotitis. Die Patientin konnte ihr Kind nicht stillen. Von dieser Geburt an blieb sie amenorrhoisch. Die für die Geburt rasierten Schamhaare wuchsen nicht nach. Die Haare in den Axillen und in der seitlichen Augenbrauenpartie fielen aus. Die Haut war trocken, fleckig-weiss und das Gesicht leicht aufgedunsen. Die Schweißsekretion fehlte, und die Frau war sehr kälteempfindlich. Vegetativ war die Patientin nicht weiter auffällig.

Psychisch fiel lediglich eine Verlangsamung der Reaktionen auf.

In den Jahren 1953 und 1954 wurde die Patientin auf Grund der Diagnose eines Morbus Sheehan einer Substitutionstherapie mit Hormonen unterworfen. Dabei nahm sie 10 kg an Gewicht zu. Im Sommer 1954 menstruierte sie zweimal. Subjektiv erfolgte keine Besserung. Die Substitutionstherapie dauerte bis zum April 1955. Dann kam die Patientin erneut in unsere Behandlung. Das Uebergewicht betrug 20 kg trotz Ansteigens des Grundumsatzes auf + 10 %. Die Kälteempfindlichkeit und die psychische Verlangsamung blieben unverändert. An der Sella turcica konnten röntgenologisch keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden. Die Hormonbestimmung ergab folgende Werte: 17-Ketosteroide 12,3 mg/24 h, Phenolsteroide 332 Gamma/24 h, Pregnandiol 3,0 mg/24 h. Diese hohen Werte sind wohl auf die vorangegangene Therapie zurückzuführen. Trotzdem kam es nicht zur Menstruation. Der Vaginalabstrich zeigte keine Oestrogenwirkung, lediglich massenhaft Intermediär- und Basalzellen.

In den folgenden drei therapiefreien Monaten zeigte die Patientin keine klinische Veränderung. Einzig die Hormonbestimmung ergab niedrigere Werte: 17-Ketosteroide 7,0 mg/24 h, Phenolsteroide 133 Gamma/24 h und Pregnandiol 0,95 mg/24 h. Der Uterus war klein und derb, die Vagina eng. Wir leiteten daraufhin eine Therapie mit Hypophysenvorderlappen-Präparaten ein. Subjektiv fühlte sich die Patientin dabei besser, menstruierte aber nie wieder.

1939 beschrieb Sheehan das nach ihm benannte klassische Syndrom der postpartalen HVL-Nekrose, welches vorher stets als Simmondsche Krankheit interpretiert wurde. Der HVL wird durch die Aa. hypophysareae sup. versorgt, der HHL durch die Aa. hypophysareae inf. Zwischen diesen Arterien bestehen nur unbedeutende Anastomosen. Die Aa. hypophysareae treten durch die pars tuberalis in die Hypophyse ein. Sie bilden dort Glomerula, von denen kleine venöse Gefässe abzweigen, die die Versorgung des Vorderlappens übernehmen. Die subkapsulären Partien des HVL sowie die pars tuberalis werden durch arterielle Gefässe ernährt; sie bleiben daher bei einer Vorderlappennekrose erhalten. Die Vorderlappennekrose wird durch eine venöse Thrombose verursacht, ausgelöst durch einen hämorrhagischen oder nervösen Schock während der Geburt. Kurz vor der Geburt ist der Vorderlappen hyperämisch. Während eines Schocks werden zudem vasopressive Stoffe freigesetzt, und die Gerinnungszeit nimmt ab. Diese vasopressiven Stoffe, z. B. Serotonin, müssen für das Zustandekommen eines Infarkts unbedingt vorhanden sein, wie *Nassart, Shantlin und Djanian* 1950 experimentell an Rattenversuchen gezeigt haben (16). Die die Gonadotropine sezernie-

renden basophilen Zellen sind wegen ihrer medianen Lage von der Nekrose am meisten betroffen. Klinische Ausfallserscheinungen treten nur ein, wenn mehr als $^2/_3$ der Drüse zerstört sind. Es wird angenommen (63), dass die Ursache der Sheehanschen Erkrankung in einer bereits während der Schwangerschaft einsetzenden Dysfunktion des HVL zu suchen ist. Die von Sheehan beschriebene HVL-Nekrose infolge Blutung oder Kollaps unter der Geburt ist demnach nur das objektiv erfassbare Endergebnis dieser Dysfunktion.

Die HVL-Nekrose tritt immer erst am Ende einer normal ausgetragenen Schwangerschaft auf. Frühgeburten, Aborte und grosse Blutungen ausserhalb der Schwangerschaft führen nie zu einer HVL-Nekrose.

In Abhängigkeit von der Hypophyseninsuffizienz kommt es zur Atrophie der untergeordneten endokrinen Organe. Die Ovarien sind klein und abgeplattet (45a). Primärfollikel sind in der gleichen Zahl wie bei einer gesunden Frau vorhanden. Die Follikel sind gross, die Follikelzellen abgeplattet. Das Zytoplasma ist fliessend und vakuolisiert. Zeichen einer Heranreifung zum Grafschen Follikel sind nicht vorhanden, die Corpora lutea fehlen. Die Epithelzellschicht des Stratum germinativum auf der Ovaroberfläche gleicht sich der des Kindes an. Im Gegensatz zu den abgeplatteten Zellen bei der gesunden geschlechtsreifen Frau sind die Zellen kubisch bis zylindrisch. Erreicht die Patientin die Menopause, dann zeigen sich am Ovar weitere Veränderungen. Die bis anhin ruhenden Primärfollikel verschwinden. Dasselbe tritt auch bei der gesunden Frau in der Menopause auf. Es handelt sich demnach um einen von der Hormonproduktion unabhängigen Alterungsvorgang des Ovars. Nach dem 50. Lebensjahr sind die Ovarien einer Patientin mit Sheehanscher Krankheit kaum mehr von denen einer gesunden gleichaltrigen Frau zu unterscheiden.

Die Schilddrüse ist von einer Fibrosierung des Parenchyms und einer diffusen Lymphozyteninfiltration betroffen. Das Epithel ist abgeplattet, die Follikel sind zystisch erweitert. Die gesamte Schilddrüse wiegt nur 2 bis 11 g anstatt 20 bis 30 g. Sie ist oft kaum zu palpieren.

Die NNR ist 2 bis 4 mm breit anstatt 1 bis 2 cm. Alle Schichten sind atrophisch; insbesondere die Zona glomerulosa zeigt eine starke Sklerosierung.

Der Uterus ist im ganzen atrophisch, das Myometrium ist

dünn und sklerotisch. Das Endometrium ist von einem einschichtigen kubischen Epithel mit kleinen zystischen Drüsen ausgekleidet (16).

Auch das Zentralnervensystem reagiert auf ganz bestimmte Weise auf die HVL-Insuffizienz (19). Der psychische und körperliche Gesamthabitus der Patientinnen erinnert stark an die Störungen des senilen Rückbildungsalters. Es lässt sich jedoch keine Parallele ziehen zwischen den anatomisch nachweisbaren Schäden in der Hypophyse und der Schwere des senilen Involutionsvorganges. Im Gegensatz zum senilen Alterungsprozess führt die HVL-Insuffizienz nur zu einer diffusen uncharakteristischen Ganglienzellerkrankung und einer Wucherung der protoplasmatischen Glia. Eine Parenchymverfettung und senile Drusen hingegen fehlen gänzlich.

Die klinischen Erscheinungen werden durch einen Mangel bis totalen Ausfall der verschiedenen Hormone erklärt. Zu den ersten Symptomen gehört die Agalactie, bedingt durch die Zerstörung der das Prolactin produzierenden Schwangerschaftszellen. Die FSH-Mengen im Urin betragen unter 6 ME/24 h; die Phenolsteroide und das Pregnandiol sind ebenfalls stark erniedrigt. Die Temperaturkurve ist monophasisch. Es besteht eine allgemeine Genitalatrophie. Die Frauen sind frigid. Der Oestrogentest ist im Gegensatz zum Progesterontest positiv, d. h. es kommt nach 100 Gamma Eticyclin während 20 Tagen zu einer Proliferation des Endometriums mit nachfolgender Abbruchblutung und Abstossung eines zähschleimigen Cervicalpfropfens. Die durch einen Mangel an ACTH und Intermedin bedingten Ausfallserscheinungen können wir im Zusammenhang erwähnen. Das handelsübliche ACTH ist stets vom melanophorotropen Hormon (Intermedin), einem Protein mit spezifischer Wirkung, begleitet. Es ist jedoch gelungen, die beiden Faktoren auf elektrophoretischem Wege zu trennen (56). Bei der Sheehanschen Krankheit wird kein Intermedin mehr synthetisiert; dadurch werden einerseits die Melanozyten nicht mehr stimuliert. Anderseits steht die NNR nicht mehr unter dem dämpfenden Einfluss der Hypophyse und kann nun ihre pigmenthemmende Wirkung voll entfalten (24). Die Patientinnen sind blass, zeigen vielfach Vitiligo. Durch ultraviolette Strahlen erfolgt keine Bräunung. Bei der hypophysären Nebenniereninsuffizienz bestimmt das Glukocorticoid- und Androgendefizit das klinische Bild, das charak-

terisiert ist durch Asthenie und die Rückbildung der sekundären Behaarung. Die 17-Ketosteroide im Urin sind erniedrigt. Die Patientinnen neigen zu Hypoglykämie, die im allgemeinen durch eine Stressreaktion ausgelöst wird. Der Mineralhaushalt ist nur selten gestört. Immerhin sind 2 Fälle von Wasserintoxikation nach einer Nierenfunktionsprüfung beschrieben worden (61). Es ist auf jeden Fall empfehlenswert, vor einer solchen Prüfung die Natriumkonzentration im Serum zu bestimmen.

Die hypophysäre Schilddrüseninsuffizienz kann von der primären Schilddrüseninsuffizienz mittels des Jodspeicherungstestes und der Bestimmung des proteingebundenen Jods im Serum unterschieden werden. Ausfallserscheinungen sind eine enorme Kälteempfindlichkeit sowie eine Trockenheit der Haut bei fehlender Schweissreaktion. Der Grundumsatz ist erniedrigt. Allmählich entwickelt sich das klassische Bild des Myxödems.

Als letztes bleibt uns noch die Adipositas zu besprechen. Manche Autoren (19, 13) postulieren ein Zentrum für Gewichtserhaltung im Hypothalamus. Die Fettsucht bei Sheehan resp. die Kachexie bei Simmonds (1914) sollen die extremen Pole einer Störung darstellen, die von dem eben erwähnten Zentrum ausgeht. *Herlant* (16) beweist in seiner pathologisch-anatomischen Studie über die Sheehansche Krankheit, dass keine bedeutenden Gefässverbindungen zwischen HVL und Hypothalamus bestehen. Daher folgen einer HVL-Nekrose nie hypothalamische Insuffizienzerscheinungen im Gegensatz zu einem Tumor oder einem Infekt in dieser Region.

Die Prognose der Sheehanschen Erkrankung ist abhängig vom Ausmass der HVL-Schädigung. Ausschlaggebend ist auch der Zeitpunkt des Therapiebeginns. Therapeutisch am besten bewährt hat sich die Verabreichung einer Kombination ACTH, Thyroxin und von Gonadotropinen. Die Behandlung darf nie allein mit Thyroxin begonnen werden (auch wenn die Ausfallserscheinungen der Schilddrüse im Vordergrund stehen), da damit leicht eine NNR-Krise ausgelöst werden kann. Andrerseits bewirkt eine alleinige Cortison-Behandlung eine weitere Senkung des Grundumsatzes infolge der cortisonbedingten Bremsung der Jodaufnahmefähigkeit der Schilddrüse. Unbehandelte Patientinnen mit totalem Ausfall des HVL sterben im hypoglykämischen oder hypothermischen Koma.

Unsere Patientin H.-R. B., 1920, zeigt das Bild einer vollausgebildeten Sheehanschen Erkrankung. Der Therapieerfolg war aber enttäuschend, und zwar aus 2 Gründen: 1. wurde mit dem Beginn der Behandlung zu lange gewartet und 2. war die Behandlung zu einseitig, indem eine Substitution der NNR mit Corticosteroiden unterlassen wurde. Die besten Erfolge der Steroidbehandlung erzielt man mit einer Kombination von Cortison mit Methyltestosteron. Die Erhaltungsdosis für Cortison beträgt 12,5 mg täglich. Höhere Dosen führen zu psychischen Alterationen (43).

2. K. A., 1918:

Menarche mit 18 Jahren, anschliessend unregelmässige Menses in wechselnden Abständen von 6 bis 10 Wochen. Im Alter von 32 Jahren (1950) wurde die ledige K. A. schwanger und machte in Freiburg i. Br. eine schwere Zangengeburt durch. Das Wochenbett verlief komplikationslos, die Patientin stillte voll. Die Menses sistierten jedoch fortan völlig bis auf 2 eintägige schwache Blutungen im Februar und April 1951. Die Patientin nahm post partum während längerer Zeit nur sehr wenig Nahrung zu sich (500 Cal./die). Sie klagte über Müdigkeit, Schlafstörungen, Kälteempfindlichkeit, Adynamie und Depressionen und nahm stark an Gewicht ab. Die Ursache dieser Störungen kann wohl durch den psychischen Konflikt erklärt werden, der durch die Schwangerschaft und die Geburt eines unehelichen Kindes entstand.

Wir sahen die Patientin erstmals im Jahre 1951. Damals konnten folgende Befunde erhoben werden: Grösse 161 cm, Gewicht 44 kg, asthenischer Körperbau, schlaffe Muskulatur, kleine Mammae, reichliche feminine Behaarung mit leichtem Hirsutismus, Acrocyanose und eine unauffällige Hautpigmentierung. Die vaginale Untersuchung ergab einen kleinen, derben Uterus und unauffällige Adnexe. Bei einer Strichcurettage aus der Cervix erhielten wir nur sehr wenig Drüsenmaterial, dieses ohne Zeichen von Sekretion. Die Basaltemperaturkurve war weder eindeutig monophasisch noch biphasisch. Der Grundumsatz lag 10 % unter der Norm. Der Puls war mit nur 44 Schlägen/Minute auffällig verlangsamt.

Mit biphasischen Hormonkuren stellten sich vom Februar bis zum Oktober 1952 ziemlich regelmässige Menses ein. Trotz Fortdauer der Behandlung hielt der Erfolg aber nicht länger an. Wegen weiterem Gewichtsverlust und schlechterem Allgemeinbefinden musste die Patientin im Mai 1953 in die Klinik eingewiesen werden. Das Eintrittsgewicht betrug damals 34 kg. Trotz vorgängiger Thyroxinmedikation lag der Grundumsatz immer noch 5 % unter der Norm. Die Bradykardie und die Hypotonie waren unverändert. Im Shellong- und Coldpressortest reagierte die Patientin ungenügend. Die Nebennierenteste waren jedoch normal. Hormonbestimmungen:

17-Ketosteroide 5 mg/24 h, FSH 40 UtRE/Liter. Ein so hoher FSH-Spiegel kommt sonst nur in der Menopause vor. Auch der Vaginalabstrich nach Papanicolaou zeigte einen Menopausetyp.

Die Diagnose lautete auf Morbus Sheehan, kompliziert durch eine Anorexia mentalis. Die Therapie bestand in einer Mastdiät und Verabreichung von Hypophysenvorderlappenpräparaten und Androgenen. Nach 4 Monaten konnte die Patientin mit einem Gewicht von 40 kg in gebessertem Zustand aus der Klinik entlassen werden. Wir konnten sie bis heute weiter beobachten. Die Amenorrhoe blieb trotz weiterer Hormonbehandlung bestehen. Das Körpergewicht stieg in den letzten 2 Jahren auf 52 kg an. Der Grundumsatz hat sich normalisiert. Die Patientin fühlt sich leistungsfähiger. Der Uterus hat sich noch mehr zurückgebildet, die Strichcurettage zeigt ein ruhendes Endometrium mit teilweise atrophischem Epithel. Die Gonadotropin- und die 17-Ketosteroidwerte sind jetzt normal. Die Phenolsteroide sind mit 81 IE/24 h an der untern Grenze der Norm, das Pregnandiol ist stärker erniedrigt (0,45 mg/ 24 h).

Im Vordergrund der Beschwerden und Krankheitssymptome stehen nach wie vor die Adynamie, die Hypotonie, die Kachexie und die Schlaf- und Gefäßstörungen.

Unzweifelhaft haben wir es bei dieser Patientin mit einer Anorexia nervosa zu tun, kombiniert mit einem schweren sympathischen Erschöpfungszustand. Nach *Löffler* (17) ist bei der Anorexie der Stoffwechsel dort gestört, wo er willentlich gestört werden kann, so besonders im Appetit, der unter allen möglich Vorwänden auszuschalten versucht wird. Mit der Zeit gewöhnen sich die Patientinnen an diesen Zustand, und ohne bewusste Willensanstrengung tritt ein Ekel vor den Speisen auf. Dem Krankheitsbild liegt stets ein psychischer Konflikt zugrunde, bei jungen Mädchen oft aus der erwachenden Sexualität erwachsend. Auch bei unserer Patientin handelt es sich um einen solchen Konflikt; um so mehr ist es daher verständlich, dass die Amenorrhoe, vielleicht als unbewusster Schutzmechanismus, weiterbesteht, auch wenn die Ernährungsstörungen längst überwunden sind.

Das auslösende Moment bildet die Unterernährung (7). Jede Nahrungsabstinenz entzieht der Hypophyse die zum Aufbau ihrer Hormone benötigten Eiweissbausteine. Die Hypophyseninsuffizienz ist sekundär und demnach Folge und nicht Ursache der Magerkeit. Die verminderte Hypophysenaktivität hat eine herabgesetzte Sekretion der ihr unterstellten Drüsen zur Folge. Es kommt zuerst zur Gonadeninsuffizienz und zur Einstellung des Wachstums, dann zur Schilddrüsen- und erst zu-

letzt zur Nebennierenunterfunktion, da die NNR im Gegensatz zu den andern Drüsen lebenserhaltend wirkt (15). Wenn die Gonadeninsuffizienz direkt von der Unterernährung abhinge, müsste man im Urin erhöhte Gonadotropinwerte feststellen können. Dies ist aber nicht der Fall. Ovarien und Uterus sind atrophisch, die Oestrogen-, Progesteron- und Gonadotropinwerte erniedrigt. Bei unserer Patientin waren die letzteren vorübergehend erhöht. Dabei ist zu berücksichtigen, dass vor dem Partus unregelmässige Zyklen bestanden. Die Ovarien waren demnach schon vor dem Ausbruch der Krankheit insuffizient.

Im Gegensatz zur Sheehanschen Krankheit sind bei der Anorexie die Schilddrüse und die NNR lediglich in einem Ruhezustand und zeigen keine histologischen Veränderungen. Der Grundumsatz ist meist normal, ebenso der Jodspeicherungstest. Dasselbe gilt für die NNR-Teste. Einzig die 17-Ketosteroide sind regelmässig erniedrigt, was mit dem allgemeinen Schonzustand der Patientin zusammenhängt. Es werden dabei vom Körper weniger Steroide benötigt und demnach auch weniger ausgeschieden, ohne dass dabei eine Nebenniereninsuffizienz vorliegt.

Die sekundäre Geschlechtsbehaarung ist stets reichlich und feminin. Meist besteht, wie bei unserer Patientin, ein gewisser Hirsutismus. Ueberraschend ist die grosse Aktivität, die die Kranken im allgemeinen noch entfalten. Bei unserer Patientin K. A., 1918, die allerdings älter ist als die meisten Anorexiepatientinnen, lag ausserdem ein schwerer Erschöpfungszustand des vegetativen Nervensystems vor, was nicht nur die Adynamie, sondern auch den erniedrigten Grundumsatz erklärt.

3. M.-F., 1915:

Menarche mit 14 Jahren. Menses alle drei Wochen regelmässig. 1952 wurde die Patientin gravid. Die erste Hälfte der Schwangerschaft verlief komplikationslos. In der 35. Woche traten Genitalblutungen auf. Eiweiss war im Urin pos., der BD 220/120. Trotz Klinikbehandlung kam es in der 38. Woche zu einem eklamptischen Anfall. Es wurde sogleich die Sectio durchgeführt und ein lebensfrisches Kind entwickelt. Der weitere Verlauf war durch eine überaus lange Erholungszeit, durch eine Hypogalactie und eine andauernde Amenorrhöe gekennzeichnet. Das Gewicht blieb konstant. Der Ernährungszustand war eher hypertroph. Die Behaarung war unauffällig und die Haut normal pigmentiert. Zeichen einer Schilddrüsen- oder NNR-Insuffizienz fehlten. Der Blutdruck war post partum wieder dem Alter entsprechend. Subjektiv klagte die Pa-

tientin über Müdigkeit, Schlafstörungen, Schwindel, Appetitlosigkeit und Frigidität.

Am 15. Juli 1953 wurde eine Strichcurettage durchgeführt und dabei nur wenig Cervixschleimhaut erhalten. Die Phenolsteroide betrugen 330 Gamma/24 h, 8 Tage später 640 Gamma/ 24 h. Die Basaltemperaturkurve ergab so wechselnde Werte, dass man sie weder als monophasisch noch biphasisch bezeichnen konnte. Aus wiederholten Vaginalabstrichen errechneten wir einen hohen acidophilen Index. Nach Beendigung dieser Untersuchungen verabreichten wir der Patientin in biphasischen Zyklen Hormone. Die Amenorrhoe trotzte aber jeglicher Behandlung. 1955 sahen wir die Patientin wieder. Eine Strichcurettage ergab damals eine eindeutige Endometriumatrophie. Die Oestrogentätigkeit war noch immer hoch.

Als wir die Patientin zum erstenmal sahen, dachten wir, einen Fall Sheehanscher Krankheit vor uns zu haben. Für diese Diagnose sprachen allerdings nur der Blutverlust anlässlich der Sectio caesarea, die Hypogalactie und die lange postpartale Erholungszeit. Der klinische Aspekt der Patientin entsprach durchaus nicht demjenigen einer Sheehan-Kranken. Die endgültige Diagnose lautete dann auf uterogene Amenorrhoe (6).

Zum bessern Verständnis dieses Falles führen wir die neuesten Ansichten über die Wirkungsweise der Gonadotropine an.

Das *FSH* stimuliert das Wachstum des Keimepithels. Im Ovar bewirkt es eine Vergrösserung der Follikel, ohne aber die Produktion von östrogenen Hormonen durch die Follikelzellen anzuregen (die für die östrogenen Stoffe typischen Veränderungen an Uterus und Vagina treten nicht auf).

Das *ICSH* (luteinisierendes Hormon) bringt im Ovar die durch das FSH vorbereiteten Follikel zur Reife und bewirkt die Sekretion von östrogenem Hormon durch die Follikelzellen, erkennbar an der Wirkung auf Uterus und Vagina.

Durch das Zusammenwirken dieser beiden gonadotropen Hormone kommt die Ovulation zustande.

Der Gelbkörper, der unter dem Einfluss des ICSH gebildet wird, produziert noch kein Hormon; dazu ist die Wirkung des *LTH* (luteotropes Hormon oder Prolactin) nötig. (Franz. Leuthardt, Lehrbuch der physiologischen Chemie, W. Gruyter & Co., Berlin, 1957.)

Für das Vorhandenseit von FSH und ICSH bei unserer Patientin haben wir folgende Anhaltspunkte:

1. Reichlich acidophile Oberflächenzellen im Vaginalabstrich (Acidophiler Index 60—70);
2. die ausgeschiedene Menge von Phenolsteroiden im 24-h-Urin ist normal bis erhöht (330 bis 640 Gamma/24 h).

Luteotropes Hormon scheint dagegen nicht sezerniert zu werden oder aber das Ovar kann kein Progesteron mehr bilden, denn:

1. fehlt das periodische Ansteigen der Basaltemperatur und
2. ist die Ausscheidungsmenge für Pregnandiol stark erniedrigt (0,6 mg/24 h).

Da das Endometrium bei unserer Patientin fehlt, stellt sich die Frage, ob gewisse Wechselwirkungen zwischen Endometrium und Gelbkörper (Progesteron) einerseits und der Hypophyse (LTH) anderseits bestehen.

Es scheint, dass das proliferative Endometrium einen Stoff absondert, welcher die Hypophyse zur Sekretion von LTH anregt. Es besteht aber noch eine andere Erklärungsmöglichkeit. *Steelman* und Mitarbeiter (Endocrinology 1955, *56*, 216) fanden, dass sich aus FSH (Molekulargewicht 67 000) durch enzymatischen Abbau 10mal wirksamere Präparate gewinnen lassen. Die Annahme liegt daher nahe, dass das luteotrope Hormon (Molekulargewicht 33 000) der Hypophyse erst eine Vorstufe der eigentlichen Wirksubstanz darstellt und möglicherweise im proliferierenden Endometrium aktiviert wird. Dieses aktivierte LTH wäre dann der eigentliche Stimulator für die Progesteronbildung.

Für eine primäre hypothalamische oder eine ovarielle Störung haben wir bei unserer Patientin keine anamnestischen Anhaltspunkte. Es ist zudem unwahrscheinlich, dass sich eine Ovarialinsuffizienz in einem alleinigen Mangel an Progesteron äussert. Das Endometrium ist zerstört worden, und zwar mit grösster Wahrscheinlichkeit durch den operativen Eingriff (Sectio, Placentalösung). Somit haben wir es mit einer postpartalen Amenorrhoe uterogenen Ursprungs zu tun.

4. E.-H. E., 1923:

Menarche mit 14 Jahren, regelmässige Menses. Geburt eines gesunden Kindes im November 1951. Die Geburt verlief komplikationslos. Im Wochenbett rasche Erholung. Das Kind wurde drei volle Monate gestillt. In dieser Zeit, wie auch nach dem Abstillen, traten keine Menses auf. Die Patientin nahm stets an Gewicht zu und fühlte sich ausserordentlich müde. Ovarielle Ausfallserscheinungen zeigten sich nicht. Bei der vaginalen Untersuchung (7 Mo-

nate nach der Geburt) palpierten wir einen anteflektierten normalgrossen Uterus. Ende des Jahres 1952, also 1 Jahr nach der Geburt, wurde eine Behandlung mit Follikel-, Gelbkörper- und Hypophysenhormon eingeleitet. In unregelmässigen Abständen, aber doch meist im Anschluss an die letzte Lutocyclininjektion, traten schwache Blutungen auf. Subjektiv war keine Besserung des Allgemeinzustandes zu verzeichnen.

Im Jahre 1953 kam die Patientin nur selten zur Untersuchung. Gegen Ende des Jahres konnte bereits eine Uterusatrophie nachgewiesen werden. Ein Vaginalabstrich zu jener Zeit wies auf eine hypohormonale Amenorrhoe hin. Die Zeichen der Oestrogentätigkeit waren gering. Die 17-Ketosteroide hingegen waren stark erhöht (25 mg/24 h), doch bestanden keine Anzeichen einer Virilisierung. Die Behaarung war spärlich, doch feminin. Die Haut war wenig pigmentiert. Der Grundumsatz betrug + 16 %. Die Phenolsteroidwerte (54 Gamma/24 h) waren niedrig, Pregnandiol (2,1 mg/24 h) nahezu normal. Für FSH ergab der Wert 10 UtRE/24 h.

Die Patientin fand sich mit ihrem Zustand ab, insbesondere da sie ausser der anhaltenden Müdigkeit keine andern Beschwerden hatte. Weiteren Therapieversuchen war sie nicht mehr zugänglich. Sie kam nur noch einmal zur Untersuchung im April 1956. Der Allgemeinzustand war unverändert, der Uterus deutlich atrophisch. Die 17-Ketosteroide hatten sich normalisiert, die Phenolsteroide waren noch immer sehr niedrig, und der FSH-Spiegel lag unter 10 UtRE/24 h.

40 bis 70 % der Frauen menstruieren bereits vor dem Ende der Laktationsperiode, davon 20 bis 30 % in den ersten 2 Monaten, der restliche Prozentsatz in den ersten 3 Monaten. Nach *Pundel* (37) gilt das Ausbleiben der Menstruation über den vierten Monat nach der Geburt hinaus als pathologisch. Während der normal dauernden Stillzeit ist die Ausscheidung von FSH, Oestrogenen und 17-Ketosteroiden im Bereich der Norm. Bleibt die Menstruation länger aus, wird weniger FSH ausgeschieden. Wir haben dann wiederum das Bild einer hypohormonalen, postpartalen Amenorrhoe vor uns. Die im Anschluss an die Laktation auftretende Amenorrhoe ist entweder hypophysären oder ovariellen Ursprungs.

Die Ovarialfunktion wird nicht allein durch die Hypophyse gesteuert. Gerade die Notstandsamenorrhoe zeigt, dass die den Keimdrüsen auf dem Blutwege zukommenden hormonalen Impulse zur Aufrechterhaltung der Ovarialfunktion nicht genügen und dass der Neuroregulation des Ovars eine zumindest ebenso grosse Bedeutung zukommt. In diesem Zusammenhang sei auch die durch die Laktationspsychose ausgelöste Amenorrhoe erwähnt. In 50 % der Fälle geht die Laktationspsychose

in ein schizophrenes Zustandsbild über. Oft liegt der Grund darin, dass das Neugeborene unerwünscht ist. Zusätzliche Faktoren sind vorbestandene Krankheiten oder eine kompliziert oder erschöpfend verlaufene Geburt. In vielen Fällen ist eine Prädisposition zur Schizophrenie vorhanden.

Können psychische Beweggründe für die postpartale Amenorrhoe ausgeschaltet werden, handelt es sich am ehesten um eine hypophysäre Insuffizienz. Die hypophysäre Amenorrhoe kommt während oder nach einer sehr lange dauernden Stillperiode zustande. Das Prolactin blockiert die Sekretion von FSH und ICSH. Entweder beruht diese Blockierung auf einer Verdrängung der FSH und ICSH bildenden Zellen (basophile Zellen) durch die Prolactin produzierenden Eosinophilen, oder aber die Hemmung kommt über Ovar oder Brustdrüse zustande (20). Charakteristisch für die hypophysäre Amenorrhoe ist die gänzliche oder fast gänzliche Abwesenheit von FSH. In gleicher Weise sind die Oestrogene vermindert. Der Uterus ist atrophisch. Ist die Atrophie eine exzentrische, kann er bei der bimanuellen vaginalen Untersuchung als normalgrosser Uterus fehlgedeutet werden. Das Endometrium ist atrophisch. Die Temperaturkurve ist monophasisch. Klinisch fehlen alle Zeichen einer ovariellen Insuffizienz.

Die Befunde an unserer Patientin sprechen für eine sekundär hypophysäre Amenorrhoe. In diese Richtung weisen der niedrige FSH-Gehalt des Urins und das Fehlen von ovariellen Ausfallserscheinungen bei bestehender Genitalatrophie. Dagegen spricht der gute Ernährungszustand der Patientin und die nicht abnorm verlängerte Stilldauer von nur 4 Monaten.

Andrerseits besteht die Möglichkeit, dass eine leichtere Ovarialinsuffizienz mit einem unterschwelligen Zyklus vorliegt (18). Die Follikel reifen heran, erreichen aber nicht das Stadium des Grafschen Follikels. Die Ovulation und die Gelbkörperphase bleiben aus, und der Follikel bildet sich wieder zurück. Dementsprechend wird noch genügend Follikelhormon produziert, so dass es nicht zu einem Anstieg von FSH kommt. Der Uterus ist subatrophisch, das Endometrium verharrt im Proliferationsstadium. Bei diesem Grad der Ovarialinsuffizienz fällt der Progesterontest positiv aus: tritt nach 5 Injektionen von je 10 mg Progesteron eine Blutung auf, so beweist dies, dass das Endometrium zur Sekretionsphase genügend vorbereitet war. Bei unserer Patientin trat die jeweils ausgelöste

Menstruation im Anschluss an eine Lutocyclininjektion auf, was auf eine ausreichende Oestrogenvorbereitung hinweist.

Was nicht unberücksichtigt bleiben darf, ist der erhöhte Grundumsatz von + 16 % und der hohe 17-Ketosteroidtiter (25 mg/24 h). Eine Blockierung der Oestrogene durch ein Ueberwiegen der NNR kommt vor und ist auch in der Literatur beschrieben worden (= relative Oestrogeninsuffizienz durch Hyperandrogenie) (23). Aber auch in diesem Fall würde die Oestrogenproduktion über die Hypophyse gebremst werden, was wiederum dem Bild der besprochenen hypophysär bedingten Ovarialinsuffizienz entspräche.

5. R.-V. A., 1923:

Aus der persönlichen Anamnese ist ausser einer Appendektomie 1933 und einer Pleuritis 1943 nichts Besonderes zu erwähnen.

Menarche mit 16 Jahren, anschliessend regelmässige Menses. 1948 normale Geburt. Postpartal manuelle Placentalösung in Narkose. Das Wochenbett verlief komplikationslos, und die Patientin stillte voll. Anschliessend menstruierte sie wieder regelmässig. Die zweite Geburt erfolgte im Juli 1953. Die Mutter konnte ihr Kind wiederum selbst stillen. Im Wochenbett traten während 6 Wochen schubweise Blutungen auf, die durch interne Behandlungen nicht zu beheben waren. Im Anschluss an die therapeutisch vorgenommene Curettage kam es zu einer dauernden Amenorrhoe. 1954 suchte uns die Patientin deswegen auf. Die Hormontherapie, die sie im Anschluss an die Curettage erhalten hatte, war erfolglos geblieben. Ihre Beschwerden waren Frigidität, Nervosität und Gewichtsabnahme. Der Allgemein- und Ernährungszustand waren befriedigend, die Haut normal pigmentiert und die Behaarung unauffällig. Die vaginale Untersuchung ergab einen eher hyperplastischen Uterus. Bei der Hysterographie füllten sich die Gefässe sofort; ein Cavum konnte nicht dargestellt werden. Der Blutdruck war 100/65 mm Hg, der GU + 7 %. Nebennierenteste wurden keine vorgenommen. Die Hormonbestimmungen im 24-h-Urin ergaben folgende Werte: 17-Ketosteroide 10,6 mg, Phenolsteroide 119 Gamma, Pregnandiol 0,6 mg und FSH weniger als 10 UtRE. Im Vaginalabstrich stellten wir einen acidophilen Index von 70 % und reichlich Oberflächenzellen fest.

Zur Behebung der Amenorrhoe implantierten wir Follikelhormon. Der erwartete Therapieerfolg blieb jedoch aus. Es trat nie eine Menstruation auf. Wir sahen die Patientin noch einmal 1956 zwecks einer kolposkopischen Untersuchung. Der Vaginalabstrich zu jener Zeit ergab nur noch Zeichen einer ganz geringen Oestrogenwirkung.

6. F.-S. E., 1916:

Diese Patientin zeigt ein ganz ähnliches Krankheitsbild. Menarche mit 18 Jahren, regelmässige Zyklen. 2 normale Geburten 1943

und 1947. Die letzte Geburt erfolgte im April 1952, wobei die Placenta manuell gelöst werden musste. In den folgenden Wochen traten, wie im Falle 5, schubweise starke Blutungen auf. Das Hbgl. sank auf 25 % ab, und der Allgemeinzustand war sehr schlecht. Die Patientin musste daher abgestillt werden. Trotz Ergotaminpräparaten und Bluttransfusionen trat keine Besserung auf, so dass man 5 Wochen post partum eine Curettage durchführte. Im Anschluss daran entwickelte sich eine Amenorrhoe. Seit dieser Geburt fühlte sich die Patientin vermehrt müde, vergesslich und vermindert leistungsfähig. Das Körpergewicht sank um 11 kg ab. Schweissausbrüche, Schlaflosigkeit und Herzklopfen plagten die Patientin. Die Linea alba und die Implantationsnarben waren stark pigmentiert. Hormonimplantationen bewirkten gelegentlich schwache, nur bis zu einer halben Stunde dauernde Blutungen. Die Frigidität blieb bestehen. Die übrige Haut war normal pigmentiert und die Behaarung unauffällig. Die Mammae hatten sich mit der Gewichtsabnahme fast gänzlich zurückgebildet. Der Grundumsatz war + 40 %. Trotzdem war die Patientin stark kälteempfindlich. Die Schilddrüse war im Sinne einer Struma diffusa vergrössert, der Blutdruck betrug 130/80, der Puls schwankte um 100. Ein Tremor bestand nicht. Im Thorntest fielen die Eosinophilen um 97 % ab. Der Uterus war eher hyperplastisch, der Vaginalabstrich ergab alle Zeichen einer hohen Oestrogentätigkeit. Die 17-Ketosteroide betrugen 7 mg/24 h, FSH weniger als 10 UtRE/24 h, Pregnandiol weniger als 1 mg/24 h.

Nach Abschluss dieser Untersuchungen wurde die Patientin ohne bestimmte Diagnose entlassen. Immerhin konnte anhand der Untersuchungsbefunde ein Morbus Sheehan ausgeschlossen werden.

Mit grösster Wahrscheinlichkeit haben wir es bei beiden Patientinnen (Fall 5 und 6) mit einer uterogenen Amenorrhoe zu tun, die bei der Patientin F.-S. B. noch kompliziert wird durch eine Hyperthyreose.

Asherman (2, 29) prägte den Begriff der «uterogenen traumatischen Amenorrhoe». 1948 veröffentlichte er eine Arbeit über uterogene Amenorrhoen, ohne die Hysterographie als diagnostisches Hilfsmittel beizuziehen. Bei der Sondierung des Cavum uteri stiess er auf Widerstände, die von Obliterationen und Adhärenzen herrührten. Fälschlicherweise glaubte er, dass alle diese Adhärenzen vom innern Muttermund oder dem Canalis cervicalis ausgingen. Er kam deshalb zur Auffassung, dass nur Cervixsynechien und Obliterationen zu einer Amenorrhoe führen, während Cavumsynechien nur Fertilitätsstörungen verursachen sollen. Wo er bei der Sondierung auf keinen vollständigen Widerstand stiess, wo noch ein Kanal vorhanden war, deutete er die Amenorrhoe als reflektorisch be-

dingt im Sinne einer Stillegung des Endometriums, ähnlich der reflektorisch bedingten Anurie bei Ureterstein. Nach der Auffassung von *A. Netter* (30) kommt diesem Entstehungsmechanismus wohl Bedeutung zu, wenn bei sonst funktionstüchtigem Endometrium nur wenig Synechien im Cavum vorhanden sind. Asherman bezeichnet das Endometrium als ruhend, aber funktionstüchtig. Eine Hämatometra hat er nie beobachtet. Von anderen Autoren ist sie häufig beschrieben und als Ursache für die Zyklusbeschwerden aufgeführt worden. Für das Zustandekommen der Adhärenzen macht Asherman tetanische Muskelkrämpfe nach einer Curettage oder einem andern intrauterinen Eingriff verantwortlich. Die kontrahierten Muskelwände legen sich oberhalb des innern Muttermundes aneinander. Inder Folge kommt es zu Verklebungen und dadurch zu organischen Stenosen. Cavumsynechien erwähnt Asherman nicht, obgleich nach der heutigen Auffassung diese viel häufiger sind als Obliterationen im Cervicalkanal. Die Auffassung von Asherman wird heute nicht mehr anerkannt und ist durch die sog. «klassische Theorie» ersetzt worden (29, 30). Nach dieser kommen die Adhärenzen dadurch zustande, dass die postpartal schlaffen, ihrer Schleimhaut beraubten Muskelwände des Corpus uteri sich aneinanderlegen und verkleben. Werden die Drüsenschläuche durch ein Curettage vollständig zerstört, so bildet sich kein neues Endometrium mehr.

Die Diagnose einer uterogenen Amenorrhoe lässt sich auf Grund der Anamnese, der Symptomatologie und der klinischen Untersuchungsbefunde stellen. Meist handelt es sich um einen Eingriff am schwangeren Uterus, am häufigsten um eine Curettage. Die übergeordneten Funktionen sind alle intakt, während allein der Uterus und insbesondere seine Schleimhaut nicht zur Funktion befähigt sind (36). Die hormonalen Verhältnisse sind ungestört. Der Vaginalabstrich entspricht einem normalen Oestrogenspiegel. Dies war auch bei unsern beiden Patientinnen der Fall. Beide Male wurde eine Curettage durchgeführt zu einer Zeit, da der Uterus mit einem schwangeren Uterus noch durchaus zu vergleichen war. Beide Patientinnen wiesen zudem keine durch die Amenorrhoe bedingten Beschwerden auf. Das Fehlen jeglicher Beschwerden ist geradezu klassisch für die uterogene Amenorrhoe. Zyklische Schmerzen im Becken sind symptomatisch für eine Hämatometra, evtl. mit Reflux in die Peritonäalhöhle. Aber darf man von einer

Amenorrhoe überhaupt sprechen, wenn es sich um eine monatlich sich erneuernde Hämatometra handelt? Die zunehmende Blutstauung bei einer Hämatometra ohne Abflussmöglichkeiten führt zur Läsion und Abplattung des noch vorhandenen funktionsfähigen Endometriums. Es entwickelt sich eine richtige Kompressionsatrophie. Die Heilungschancen nach operativer Ausräumung der Adhärenzen werden um so schlechter, je länger die Hämatometra bestanden hat.

Die Hysterographie ergab in einem unserer Fälle eine sofortige Gefässfüllung, weil wegen der Adhärenzen für die Hysterographie ein erhöhter Druck aufgewendet werden musste. Die Hysterographie ist in jedem Fall indiziert, denn sie gibt Aufschluss über die Grösse des Cavums und die Lokalisation der Adhärenzen.

Pathologisch-anatomisch finden wir einen eher hyperplastischen Uterus. Es handelt sich dabei um eine Hyperplasie des Myometriums, das in seinem Aufbau aber sonst unverändert ist. Zwischen den Muskelwänden finden sich Adhärenzen, die, wenn sie frisch sind, dünnwandige Verklebungen bilden, sich bei längerem Bestehen in derbe Stränge aus Binde- und Muskelgewebe umwandeln. Das Endometrium ist entweder völlig zerstört oder es bleiben zwischen den Strängen Inseln von normal aufgebauter Schleimhaut. Bei isthmischen Stenosen kann das Endometrium funktionsfähig bleiben, sofern keine Hämatometra das Endometrium zur Atrophie gebracht hat.

Die Therapie der uterogenen Amenorrhoe richtet sich nach den Untersuchungsbefunden. Eine Hormonbehandlung ist kontraindiziert und stets erfolglos. Die Therapie der Wahl ist der chirurgische Eingriff. Er besteht in der Schaffung eines neuen Cavums nach Entfernung der Adhärenzen. Von verschiedenen Seiten wurde über erfolgreiche chirurgische Behandlung der uterogenen Amenorrhoe berichtet, sowohl durch homoiotrophe Endometriumverpflanzung (6) als auch durch Offenhalten des obliterierten Cervicalkanals mit Tubenschleimhaut (51). Nach dem gelungenen operativen Eingriff treten zumeist wieder regelmässige Blutungen auf. In bezug auf eine erneute Schwangerschaft sind die Resultate weniger erfreulich, kommt es doch gern zu habituellen Aborten, zu Frühgeburten und zu atypischer Lokalisation der Placenta (2).

7. W.-H. J., 1925:

Menarche mit 14 Jahren. Vor der ersten Geburt 1949 immer vierwöchentliche, regelmässige Zyklen. Die erste Geburt verlief komplikationslos, die Patientin stillte voll und menstruierte anschliessend regelmässig.

Die zweite Geburt im Januar 1951 verlief ebenfalls ohne Zwischenfälle und die Patientin stillte wiederum voll. Nach dieser Geburt traten aber keine Menses mehr auf.

Nach einigen Monaten kam die Patientin zur Untersuchung. Der Uterus war normal gross. Bei der durchgeführten Strichcurettage erhielten wir keine Schleimhaut. Wir begannen bei der Patientin eine biphasische Hormonkur und erzeugten damit während 5 Monaten einen nahezu regelmässigen Zyklus. Im Oktober erfolgte nur noch eine Spurblutung, worauf wir eine Gravidität vermuteten. Vagina und Portio waren leicht livid, und der Uterus war grösser und weicher als sonst. Die Patientin litt in dieser Zeit unter starken Kopfschmerzen, fühlte sich im übrigen aber nicht gravid. Prostigmin und Hormone provozierten keine Blutung. Immerhin verschwanden unter der Hormonbehandlung die lästigen Kopfschmerzen. Nach 2 Monaten war der Uterus wieder von normaler Grösse und Konsistenz, ohne dass inzwischen eine Blutung eingetreten wäre. Der Vaginalabstrich zeigte zu dieser Zeit nur eine ganz geringe Oestrogenwirkung. Es waren hauptsächlich Zellen der mittleren und tieferen Schichten vertreten.

Anfangs 1954 erfolgten auf dieselbe Therapie erneut regelmässige Zyklen, aber nur während 4 Monaten. Von da an sistierten sie gänzlich. Immer mehr entwickelte sich bei der Patientin eine vegetative Dystonie mit Kopfschmerzen, Gefäßstörungen, Acrocyanose und Obstipation. Die Behaarung war sehr spärlich, aber feminin. Die Genitalatrophie nahm zu. Eine wiederholte Strichcurettage ergab wiederum kein Material. Die Hormonwerte waren folgendermassen: 17-Ketosteroide 9,5 mg/ 24 h, FSH 10 UtRE/ 24 h, Pregnandiol 4,8 mg/24 h und Phenolsteroide 143 Gamma/24 h. Der Grundumsatz betrug + 3 %.

1955 versuchten wir nochmals eine Strichcurettage und erhielten zum ersten Male etwas Material, bei dem es sich um eine entzündlich veränderte Schleimhaut mit Zystenbildung der Drüsenschläuche handelte. Die histologische Diagnose lautete auf Endometritis.

1956 erschien die Patientin auf unsere Aufforderung hin zur Kontrolluntersuchung. Eine Aenderung der früheren Befunde war nicht festzustellen.

Aus der Anamnese dieser Patientin können wir keinerlei Rückschlüsse auf das vorliegende Leiden ziehen. Beide Schwangerschaften und Geburten sowie Laktation und Wochenbett verliefen komplikationslos.

Auch bei der klinischen Durchuntersuchung der Patientin erhielten wir keine pathologischen Befunde. Der Allgemeinzustand war befriedigend, die Mammae normal entwickelt und

die Behaarung feminin. Die vegetative Dystonie entwickelte sich erst drei Jahre nach bestehender Amenorrhoe und darf deswegen nicht als auslösendes Agens in Betracht gezogen werden. Der Uterus war anfänglich normal gross, die äussern Genitalorgane unauffällig und die Hormonwerte entsprachen der Norm. Obgleich wir bei unsern Strichcurettagen zweimal kein Material erhielten, vermuten wir doch das Bestehen eines funktionstüchtigen Endometriums, da die Patientin auf unsere biphasische Hormonkur 4 Monate lang mit regelmässigen Zyklen geantwortet hat. Wir können uns die Amenorrhoe nur so erklären, dass der Uterus auf die vorhandenen, normalerweise durchaus genügenden Hormonmengen nicht anspricht. Der Hormonschwellenwert, der erreicht werden muss, um die Transformation des Endometriums zu gewährleisten, ist erhöht.

Wiederum haben wir es mit einer uterogenen Amenorrhoe zu tun, die in diesem Fall nicht durch eine Läsion des Endometriums, sondern durch eine Rezeptivitätsstörung bedingt ist. Den dieses Krankheitsbild charakterisierenden Begriff «métrose de réceptivité» prägte *F. Moricard* 1943 in ihrer Publikation über die «Hormonologie sexuelle humaine». Die «métrose de réceptivité» ist nach Moricard ein rein physiologisch-pathologischer Ausdruck. Als pathologisches Substrat können wir manchmal eine Uterushypoplasie antreffen, die aber eher als Begleitsymptom der Amenorrhoe denn als deren Ursache gewertet werden muss. «Le récepteur utérin est pathologique; il répond mal à l'action hormonelle, et les suivantes métroses de réceptivité se traduisent souvent par une aménorrhée. »

Zur Zeit der Veröffentlichung dieser Schrift waren weder die Hysterographie noch die Strichcurettage als diagnostische Hilfsmittel bekannt. Doch kann man sich wohl vorstellen, dass das auf die hormonellen Reize nicht reagierende Endometrium sich zuerst in einem Ruhestadium befindet, dann aber einer allmählichen Degeneration unterliegt.

Wir unterscheiden 2 Gruppen von uterogener Amenorrhoe: 1. Die Amenorrhoe mit und 2. die Amenorrhoe ohne Läsionen des Endometriums. Die klinische Symptomatologie ist dieselbe. Während jedoch bei der Amenorrhoe mit Läsion des Endometriums der Oestrogen- und Progesterontest stets negativ ausfällt, muss dies bei Rezeptionsstörungen nicht unbedingt der Fall sein, wie wir selbst bei unserer Patientin gesehen ha-

ben. Doch gibt es auch unter ihnen genügend Versager, die selbst auf sehr hohe Hormondosen nicht mehr ansprechen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden sieben Fälle von postpartaler Amenorrhoe besprochen. In bezug auf ihre Aetiologie wurde in drei Fällen ein hypophysärer und in vier Fällen ein uterogener Ursprung festgestellt.

Einer hypophysären Amenorrhoe können verschiedene Ursachen zugrunde liegen:

1. eine infarktbedingte Hypophysenschädigung (Morbus Sheehan);
2. eine alimentär bedingte Hypophysenschädigung (Hypoproteinämie bei Anorexia nervosa);
3. eine Fehlsteuerung der Hypophyse durch verlängerte Prolactinsekretion (lange Stilldauer).

Die uterogene Amenorrhoe lässt sich unterteilen in:

1. eine uterogene Amenorrhoe mit Läsion des Endometriums und
2. eine uterogene Amenorrhoe ohne Läsion des Endometriums (métrose de réceptivité).

Die Differenzierung aller Amenorrhoeformen wird ermöglicht durch die Bestimmung der Hormon-Ausscheidungswerte (niedrige FSH- und Oestrogenwerte bei hypophysärer Amenorrhoe, hohe Oestrogenwerte bei uterogener Amenorrhoe) und der Auswertung der Strichcurettage (atrophisches oder proliferatives Endometrium).

Die hypophysären Amenorrhoen werden bevorzugt mit Hormonen behandelt. Bei der uterogenen Amenorrhoe sind Hormonverabfolgungen meist aussichtslos. Hier kann nur ein operativer Eingriff (Entfernung der Adhärenzen, Schaffung eines neuen Cavum uteri) der Patientin helfen. Eine präoperative Hysterographie ist dabei sehr wertvoll.

Résumé

Cette étude s'occupe de 7 cas d'aménorrhée du postpartum. On a pu établir dans 3 cas une origine hypophysaire et dans 4 cas une origine utérine.

Plusieurs causes peuvent déclencher une aménorrhée hypophysaire :

1. lésion hypophysaire par infarctus (morbus Sheehan) ;
2. une lésion hypophysaire d'origine alimentaire (hypoprotéinémie dans l'anorexie mentale) ;
3. un trouble fonctionnel hypophysaire par sécrétion prolongée de prolactine (allaitement prolongé).

L'aménorrhée d'origine utérine peut se diviser en deux parties :

1. aménorrhée hystérogène avec lésion de l'endomètre et
2. aménorrhée hystérogène sans lésion de l'endomètre (métrose de réceptivité).

On peut différencier toutes ces formes d'aménorrhée par la détermination de l'élimination hormonale (valeur basse des FSH et des œstrogènes dans l'aménorrhée hypophysaire, valeur élevée des œstrogènes dans l'aménorrhée hystérogène) et par l'examen du prélèvement de l'endomètre (endomètre atrophique ou proliférant).

Les hormones représentent le traitement de choix de l'aménorrhée hypophysaire. Dans l'aménorrhée hystérogène, l'administration d'hormones est le plus souvent inefficace. Ici, seule une opération peut aider la malade (élimination des adhérences, création d'une nouvelle cavité utérine). Une hystérographie préopératoire rend dans ce cas de grands services.

Literaturverzeichnis

1. *Albeaux-Fernet M., Chabot J., Romani J. D. Tchobroutsky:* Bull. soc. méd. hôp. Paris, *72*, 139, févr. 1956.
2. *Asherman M.:* Bull. Féd. soc. gynécol. obstétr., *4*, 808, 1952.
3. *Asherman M.:* J. obstetr. gynaec. Brit. Empire, *57*, 892, 1950.
4. *Asherman M.:* J. obstetr. gynaec. Brit. Empire, *55*, 23, 1948.
5. *Bastenie P. A.:* Lancet, *1*, 413, 1946.
6. *Berger J.:* Gynaecologia, *140 (4)*, 243, 1955.
7. *Bliss E. L.: Migeon C. J.:* J. Clin. Endocr. Springfield, 1956.
8. *Buchem F. S. P. van:* Acta endocr. K'havn, *19*, 165, 1955.
9. *Doxiades T., Tiliakos M.:* Brit. Med. J., *1*, 23, 1956.
10. *Fangenheim H.:* Die Medizinische 1956.
11. *Férin J.:* Bull. féd. soc. gynécol. obstétr., *7*, 1955.
12. *Férin J.:* Ann. endocr. Paris, *14*, 577, 1953.
13. *Florian J., Würterle A.:* Münch. med. Wschr., *39*, 1313, 1956.
14. *Forster R.:* Gynaecologia, *137*, 1954.
15. *Heni H.:* Die Medizinische, *27*, 416, 1954.
16. *Herlant:* Bull. féd. soc. gynécol. obstétr., *7*, 1955.

17. *Held E.:* Schweiz. med. Wschr., *15*, 464, 1957.
18. *Husslein H.:* Wien. med. Wschr., *104*, 109, 1954.
19. *Jakob A.:* Virchows Arch. path. anat., S. 246, 1923.
20. *Jakobovits:* Zbl. Gynaek., *678 (45)*, 1787, 1956.
21. *Israel S. L.: Conston A. S.:* J. Amer. Med. Ass., *148*, 189, 1952.
22. *Kriz K.:* Zbl. Gynaek., *78*, 1347, 1956.
23. *Langeron L., Barbry A.:* Journal de sciences méd. de Lille, *74*, 6, 1956.
24. *Lerner, Shizume, Bunding:* J. Clin. Endocr. Springfield, *14*, 1485, 1954.
25. *Loo P.:* Ann. méd.-psychol. Paris, *1*, 113, 1955.
26. *Luetscher J. A., Axelrad B. J.:* J. Clin. Endocr. Springfield, *14*, 1086, 1954.
27. *Martin, Pond:* J. Clin. Endocr. Springfield, *14*, 1046, 1954.
28. *Mathieu:* Lyon chir., *50*, 470, 1955.
29. *Musset R., Salomon J.:* Rev. frç. gynéc., *48*, 311, 1953.
30. *Netter A.:* Bull. soc. méd. hôp. Paris, *71*, 342, 1955. Bull. féd. soc. gynécol. obstétr. Paris, *9*, 164, 1957.
31. *Oastler E. G., Sutherland A. M.:* J. obstetr. gynaec. Brit. Empire, *6*, 355, 1956.
32. *Paris, Upson, Sprague, Salassa, Alberto:* J. Clin. Endocr. Springfield, *14*, 579, 1954.
33. *Magendie M. J., Bernard J., Partimbène Mlle:* Ann. endocr. Paris, *16*, 131, 1955.
34. *Perkins R. F., Rynearson E. H.:* J. Clin. Endocr. Springfield, *12*, 574, 1952.
35. *Poinso R.:* Presse méd., *59*, 876, 1951.
36. *Philipp E.:* Dtsch. med. Wschr., *78*, 286, 1953.
37. *Pundel J. P.:* Bull. féd. soc. gynécol. obstétr., *7*, 1955.
38. *Querido, Stanbury:* J. Clin. Endocr. Springfield, *10*, 1192, 1950.
39. *Schneeberg N. G., Perloff W. H., Levy L. M.:* J. Clin. Endocr. Springfield, *14*, 1954.
40. *Schiller J., Tyan E. A., Alexandre C.:* Ann. endocr. Paris, *14*, 425, 1953.
41. *Schüpbach A.:* Schweiz. med. Wschr. *81*, 610, 1951.
42. *Sheehan H. L.:* Amer. J. obstetr. gynaec., *68*, 202, 1954.
43. *Sheehan H. L., Murdoch J.:* J. obstetr. gynaec. Brit. Empire, *45*, 456, 1938.
44. *Sheehan H. L.:* Lancet, S. 321, 1940.
45. *Sheehan H. L., Spence A. W.:* Proc. Roy. Soc. Med. London, *41*, 187, 1948.
45a. *Sheehan H. L.:* Ann. endocr. Paris, *14*, 700, 1953.
46. *Siebke H.:* Zbl. Gynaek., *65*, 1034, 1941.
47. *Simmonet H., Thiéblot L., Martin G., Ségal V.:* Ann. endocr. Paris, *14*, 703, 1953.
48. *Simmonds M.:* Virchows Arch. path. anat., 1914.
49. *Spain A. W., Geoghegan F. J.:* J. obstetr. gynaec. Brit. Empire, *53*, 223, 1946.
50. *Starr P.:* J. Clin. Endocr. Springfield, *13*, 1422, 1953.
51. *Strassmann P.:* Zbl. Gynaec. *59*, 2772, 1955.
51a. *Sulman F. G.:* Acta endocr. K'havn, *14*, 108, 1953.

52. *Summers V. K., Mirouze J.:* Presse méd. Paris, *65*, 464, 1957.
53. *Sugar M.:* J. Clin. Endocr. Springfield, *13*, 118, 1953.
54. *Syndor K. L., Sayers G., Brown H., Tyler F. H.:* J. Endocr. Clin. Springfield, *13*, 891, 1953.
56. *Thing E., Birch-Andersen A., Ravn H.:* Acta endocr. K'havn, *14*, 113, 1953.
57. *Thoyer-Rozat J., Doumic J. M.:* Bull. féd. soc. gynécol. obstétr. *7*, 282, 1955.
58. *Todd J.:* Brit. med. J., *2*, 569, 1951.
59. *Wagner H.*, Die Medizinische, *1*, 22, 1958.
60. *Wolff F.*, Zbl. Gynaec., S. 1247, 1926.
61. *Wynn V., Garrod O.:* Brit. med. J., *1*, 505, 1955.

Adresse der Autorin: Fr. Dr. A. Wälchli-Socin, Pathologisches Institut, Kantonsspital, Zürich.

Curriculum vitae

Als Tochter des Ernst Socin, Dr. med., und der Hedwig Staehelin wurde ich am 30. März 1931 in Basel geboren. Daselbst besuchte ich vier Jahre eine private Primarschule und acht Jahre das Mädchengymnasium, welches ich 1950 mit der Matura abschloss. Im gleichen Jahre immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät in Basel. Im Herbst 1951 legte ich das erste, im Frühjahr 1953 das zweite propädeutische Examen ab. Mit Ausnahme von zwei Auslandsemestern besuchte ich die klinischen Semester ebenfalls in Basel. Das Staatsexamen im Herbst 1956 beendete meine klinischen Studien. Nach dem Examen war ich zehn Monate bei Herrn Dr. med. R. Schwyzer im Kreisspital Bülach und anschliessend drei Monate bei PD Dr. med. E. Tanner in der kantonal-zürcherischen Heilstätte Altein in Arosa als Assistenzärztin tätig. Seit 1. Januar 1958 bin ich Herrn Prof. G. Miescher (Dermatologische Klinik des Kantonsspitals Zürich) unterstellt.

Am 1. April 1959 habe ich gewechselt auf das Pathologische Institut des Kantonsspitals Zürich (Abteilung für experimentelle Krebsforschung).